الأسبوع الخامس عارما

Dr Ahmed Abdelrahman

CNS

video 4 till minute 31

(classification of non selective COX inhibitors

- pharmacokinetics of salicylates)



VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

No
Date

نبدأ موضوعنا النهاردة الى هو مجموعة ال Antipyretic analgecics
- احنا قلنا المرة الى فاتت مقدمة اعتقد انها هتسهل الموضوع شوية
- المجموعة دى اسمها Antipyretic analgecics لانها بتعمل حاجتين بتسكن الألم وفى نفس الوقت بتعمل reduction of the high body temperature to normal.
- ليها اكتر من اسم بيسموها فى كتب الفارما Non-narcotic كشان مبتعملش narcosis لا بتنيم ولا بتسطل ولا بتعمل حاجة زى ال Morphine
- و بيسموها Non-opiad ملهاش علاقة بالأفيون وال Morphine والحاجات دى.
- الاسم ال more common هو ال NSAIDs لانها بتشتغل ك anti inflammatory و معهاش steroids على فكرة المجموعة دى فى المبيعات بتاعة الأدوية أعلى مجموعة.
- لما نيجى نتكلم عن ال classification احنا بنقسمها على حسب ال selectivity
- يعنى ؟ - انا عندى ٣ أنواع من ال COX enzymes ، المجموعة كلها بتشتغل By inhibition of COX
فعندى مجموعة منهم اسمها nonselective COX inhibitor اظن واضح من الاسم انهم هيعملوا inhibition N $COX_{1,2,3}$.
- نأتى بقول ايه الميزة الى فيهم وايه العيب ؟؟
فى ميزة ان انا منعت $COX_{2,3}$ فاشتغلت ك antipyretic ganalgecics و anti inflammatory بس لما فقلت COX1 الى هو ال physiological أو النبات عملت مشكلتين منعت تكوين ال prostaglandin بتوع المرة فوقعت العيان فى احتمال ulcer ومنعت تكوين ال vasodilator prostaglandin of the kidney فوقعته فى مشكلة renal ischemia
- المجموعة دى فيها اسامى كيميائية كتير أوى مش هتحفظهم هتحفظ بس اسامى الادوية
* فى مجموعة تانية اسمها selective COX 2 inhibitor لو بصيت عليهم فى الكتاب هتلاقى مكتوب عليهم بالخط ملونين ، هما بيشتغلوا selective على ال COX_2
يعنى هيعملوا ايه ؟ هو ميعملوش ايه ؟ هيشتغلوا ك anti inflammatory و analgecics و antipyretic ، مقفلوش COX1 يبقى معملوش peptic ulcer ولا renal ischemia

- الكلام الى أنا بقوله ده عمليًا مش صح كلمة مابنلمسوش دي مش صح لأن مفيش عندنا absolute selectivity ، لو ادتهم لفترات طويلة و زودت في الجرعات يقفلوا ال COX1 لكن still احتمال ال ulcer and renal impairment is much less than non selective

- في عندنا ٣ أساسي نعرفهم دوا اسمه celecoxib ، ودوا اسمه Rofecoxib ودوا اسمه Meloxicam

- ال Meloxicam بيقولوا عليه partially selective يعني ايه يعني بيقفل COX_2 more than COX_1

- لكن ال celecoxib وال Rofecoxib ← are selective COX_2 inhibitors ويسموهم على فكرة في الكتب ال coxib group المقطع الى في الآخر ده عشان هم selective COX_2 inhibitors

- بعد ظهور الأدوية الجديدة دي الناس كلها بتستعملها في علاج ال inflammation وال pain وال fever ظهر تقرير فجأة ، إن فجأة كده باحتمالات إن يحصل coronary thrombosis من الأدوية دي عالي جدًا اضطرابات معاها تعمل شوية ، وحتى بعض الادوية بطلوا ينتجوها خالص يعني ال Rofecoxib ده تقريبًا اتسحب من معظم الدول لأن لقوا إن ليه high incidence عمليه احصائية الناس الى بياخدوا الأدوية دي حصل عندهم coronary thrombosis و دخلوا في myocardial infarction و طبعًا مش عارفين السبب بس صدقوا كده طلع كده إن ليهم report high incidence of coronary thrombosis

- يبقى دي المجموعة الى بنسميها COX_2 inhibitors مش هنتكلم فيها تاني إن شاء الله

- المجموعة الى أسميها selective COX_3 inhibitor فيها دوا واحد مهم أوي اسمه ال paracetamol وتلاقي بالك هو ليه اسم علمي تاني اسمه ~~Acetamophen~~ Acetaminophen طبعًا هو تجاريًا ليه اسامي كتير البنادول والباراسيتامول وكل ده.

- الدوا ده بيشتغل على COX_3 ، مين يقولي يعني عمل ايه وهايش ايه ؟؟ هو ال COX_3 ده فين ؟ في ال Brain لما بيشتغل بيطلع prostaglandin طبيعي يعمل pain وطبيعي fever يبقى ال Acetaminophen هيعمل العكس هيشتغل كـ analgesic و antipyretic و fullstop.

يعني مفيش حاجة تانية تتقال لا ليه علاقة بالمعدة وال kidney وال platelet وال peripheral اي حاجة خالص

. مزة ولا عيب إن هو بيشتغل بس central ؟؟
- لو بنتكلم على علاج fever و pain يبقى حلو أوي مش هيعمل أي مشكلة تقريبًا لكن لما نتكلم عن inflammation لو عايز أعمل anti platelet action الدوا ده ميفعنيش.
- يبقى ده بالنسبة للمقدمة بتاعتنا هنشرحه إن شاء الله بالتفصيل.
- نرجع بقى نشوف تقسيمه المجموعة الى بيسموها non selective cox inhibitors مش عايز يبقى اتجاوز حدودي وأقولك متحفظش الأسامي الكيميائية إنت كده كده مش هتعرف تحفظها فمش ضروري.
- أول مجموعة في ال group دي اسمها ال salicylates أو اسمها فيها كذا اسم هنشوفهم إن شاء الله دلوقت بس salicylic acid derivatives طبعًا أشهرهم ال aspirin واسمه الكيميائي acetyl salicylic acid.
وال aspirin هو الدوا الوحيد irreversible inhibition اشمعنى ؟! عشان ال acetyl هي الى بتمسك في ال enzyme وتبوظه خالص يبقى ده مختلف عن الباقيين كلهم بس هو nonselective.
- في مجموعة تانية سموها ال pyrazolone مكتوب في الكتاب دوا اسمه Azapropazone مش مهم خالص بالنسبة لنا لكن الأشهر بالنسبة لنا الحقيقة في المجموعة دي دوا اسمه phenylbutazone يمكن تكون سمعتا عنه هو من الأدوية الى دايمًا تريح الأدوية التانية.
- المجموعة التالتة اسمها propionic acid derivatives مش مهم الكيميا بس هي فيها أدوية مهمة أوي دوا اسمه Ibuprofen ودوا اسمه Ketoprofen ودوا اسمه Naproxen تحفظها عشان ال MCQ بس على فكرة ليهم أسامي تجارية مشهورة أنا مش عايزك تحفظها بس عشان تبقى اتعلمت حاجة ، تروح البيت كده تلاقي حاجة اسمها profen مثلًا هو ده ال Ibuprofen ، الى بيجيب أدوية من برة هتلاقي دوا اسمه advil ده هو هو الاسم التجاري بتاع ال Ibuprofen ، ال Ketoprofen ده مشهور أوي الاسم التجاري بتاعه ده الى اسمه ال Ketofen
- المجموعة الى بعد كدة مجموعة اسمها ال Fenamates أو ال Fenamic acid derivatives فيها دوا مشهور أوي اسمه Flufenamic acid

- في مجموعة اسمها Indol derivatives فيها دوايين بس مشهورين دوا اسمه دوا اسمه ال Indomethacin ودوا اسمه ال sulindac
ال sulindac ده prodrug ومهمناش مش هنشرح فيه كتير
- ال Indomethacin ليه استعمال مهم أوي في علاج ال patent ductus arteriosus
لما نوصله ان شاء الله هنفتكره
- في مجموعة تانية اسمها phenyl-Acetic acid derivatives ودي بيسموها الحقيقة مجموعة الفولتارين فيها مجموعة اسمها ال Diclofenac ده تجاريا ليه اسمين مشهورين أوي الفولتارين والكاتافلام
- آخر مجموعة اسمها ال oxicams اشهر دوا فيهم اسمه piroxicam
وفي دوا اسمه ال Tenoxicam وفي أدوية كتير أوي
في المذاكرة كلهم زي بعض كلهم NSAID كلهم nonselective وعشان الامتحان هنذاكر ال aspirin بالتفصيل
- نرجع في مجموعة ال Aspirin
- المجموعة دي على بعضها اسمها salicylates
- ال source بتاعها زي كل الأدوية بتاعتنا دي synthetic
- النقطة التانية العليا انا قلتلكو المرة اللي فاتت في ال introduction ان كل الأدوية دي ماعدا استثناءات بسيطة كلها acidic
- بص بقى على ال salicylate دول مشتقات من حمض اسمه salicylic acid
- السؤال بقى يا ترى استعمل ال salicylic acid كمسكن وخافض للحرارة و anti inflammatory ؟؟
مستحيل لأن ال salicylic acid is extremely irritant on GIT
لو انك بتاخد منه تاكل في معدتك فعشان كده لا يستخدم أبدا for systemic use مفيش أبدا أقراص salicylic acid
فيستعمله ان شاء الله موضعيا بيتحط على الجلد وهنقول على استعماله وقت
- في دوا شبه كده اسمه Methyl-salicylate برضو very irritant
مبيتاخدش systemic
- اما بالنسبة للأقراص اللي بتتبلع عشان اعالج fever و pain و inflammation ؟؟ ستاكدا دوا اشهرهم طبعا Acetyl salicylic acid
اللي هو ال aspirin

GH

- كنا دوا اسمه sodium salicylate فاكرين في العملي بتاع الفارما يمكن أول سكشن كان بيتكلم عن شكل الدوا وكان بيقولي ان في انواع من ال Tablets وكان من ضمنها حاجة اسمها enteric coated
. كان مقصود بيها ايه؟؟ غلاف محطوط على الدوا عشان) في احتمال من اتنين يا إما احمي المعدة من الدوا عشان الدوا irritant وده الي بيحصل مع ال sodium salicylate يا إما احمي الدوا من ال HCl في ادوية بتتكسر في الحمض وفاكرين يمكن قريب ال proton pump inhibitor كنت بعلمهم enteric coat عشان احميهم من الحمض.
- هنسمع ان شاء الله في اخر الحصة النهارده عن حاجة اسمها ال salicylamide هنسمع عن دوا اسمه Diflunisal هنسمع عن دوا اسمه ال Benorylate كلهم مشتقات من ال salicylic acid بس ينفع يتاخدو systemic
. سؤال بقى هل هم non irritant ؟؟
هم much less irritant لكن still بيعملو irritation in GIT
ودايما الشكوى منهم حموضة و حرقان
- ده بالنسبة للجزء بتاع الكيميا تعالى بقى لل Kinetic وهنتكلم فيه عن ADME كالعاده.
- كان عندنا دوا كان اسمه ال Morphin ال Kinetic بتاعته كانت ايه بسرعة كده بقى؟؟
oral بس ليه low oral bioavailability بيتاخد IM, SC, IV والذات في ال shock
- بيعدي ال BBB ويعدي ال placenta ويعمل مشكلتين لما يدي في الحوامل يعمل Addiction وفي الولاده يعمل neonatal asphyxia
- ال fate بتاعه كان conjugation with glucuronic acid بيدي مركبين Morphin 3 ملوش قيمة ، Morphin 6 ـــ more active وكان في جزء صغير بيتزل unchanged في ال urine ، saliva ، stomach ، Bile ، milk
- تعالى بقى نبص على ال aspirin أولى مجموعة ال salicylate in general كده.

No
Date

- They are well absorbed orally
و مش هتتفاجئ لما أقولك جزء منهم بيمتص في الـ stomach
مع إن الـ stomach is not a site for drug absorption
بس عشان المعدة acidic والـ acidic هيبقى unionized فيبقى lipid soluble
- هل كل الدوا هيمتص من المعدة؟ لا طبعاً!! عشان مفيش vascularity
عالية ومفيش surface area كبيرة وحاجة مهمة الـ contact time
الدوا مش بيقعد فترة كافية في المعدة.
- لكن الجزء بتاع الـ duodenum ده فعلاً أكبر جزء من الـ aspirin
بيمتص منه
- اشمعنى؟؟ الـ pH مش alkaline أوي والـ Blood supply
عالي والـ surface area كبيرة فمعظم الـ aspirin بيمتص
from upper intestine فاكرين المرة اللي فاتت لما قلنا لو وصلنا لتحت
كده للـ ileum ودا الـ pH بتاعه highly alkaline يبقى معظم
الدوا يبقى ionized فمش هيمتص يفضل قاعد محبوس اللي احنا سميناها
ion trapping
- هتلاقي كتاب الفسيولوجي إن الـ absorption Better from the stomach
But more from the intestine
- تعالى بقى على الـ distribution وملكش دعوة بالأمراض شوية
بس عشان الموضوع يبقى ماشي systematic.
- احنا عندنا ٣ نقط ، احنا رايحين الـ BBB ، placenta و plasma
proteins
- الـ BBB دي موضوع منها كل الـ CNS drugs هتعدي
- الـ placenta خلي بالك عشان تعرف ان الـ aspirin لو اتاخد
في أول ٣ شهور يعمل مشكلة ولو اتاخد قبل الولادة كده في الأواخر
يعمل ٣ مشاكل
- لو اتاخد في أول ٣ شهور يعمل teratogenicity وهنسمع ان شاء الله إن
الـ aspirin بيعمل cardiac septal defect بين الـ atria
أو الـ ventricles فاتحة كل بعض يعمل بقى cyanosis ومشاكل بعد الولادة

No
Date

- اما ال ايه يبقى مشاكله لو اتاخد before labour ايه رأيك في ال fetus هيحصله ايه ، مفيش خلاص مشكلة ال Teratogenicity
انا كان فى حاجة كده موجودة بين ال pulmonary وبين ال aorta
كان اسمه ductus arteriosus ومين اللى كان مخليه patent ؟؟
ال prostaglandins بالذات اللى جاية من ال placenta بتاعة الأم
- انا ادتت NSAID طلعت ايه ؟ هتمنع ال prostaglandin ؟ وقفتها
طلعت ايه فى ال ductus ده ؟ طلعت premature closure
- لو اتقفل ال ductus ده فى ال uterus فى ال intrauterine life
يحصل مشكلة اسمها pulmonary hypertension ~~pulmonary hypertension~~
يبقى الطفل عنده مشكلة كبيرة فى ال lung وال heart نتيجة
الضغط العالى عشان انت قفلت الوصلة بين ال pulmonary وال aorta
يبقى دى مشكلة مرة واحد لو اتاخد in late pregnancy
- المشكلة مرة اتنين : هو ايه الحاجة الحلوة اللى بتخلى ال uterus
يـ contract كده وقت الولادة ؟؟ ال prostaglandin دى بيعمل
oxytocin ، oxytocic action ، لما ادى aspirin منعت
ال prostaglandin حصل ايه فى ال uterus ؟ relaxation
بيسموها ايه ؟ Tocolytic
- طب ايه رأيك فى الولادة بقى ؟؟ مبقى سهلة ولا مبقى متعسرة شوية
يحصل delayed labour يعنى قبل الولادة ده ال uterus مش عايز
ينقبض لأن الام اخدت حاجة منعت ال formation of prostaglandin
- المشكلة التالتة : ~~[illegible]~~ بيحصل دايما بعد الولادة نزيف ، لو ال aspirin
فى ال blood بيزود احتمالات ال bleeding هتزود لو احتمالية
ال postpartum hemorrhage ، تلاقى دكاترة النسا الشاطرين بيوقفوا
ال aspirin ده قبل الولادة بشوية
- يبقى ده بالنسبة للجزء بتاع ال distribution
- ال metabolism أول ال fate : فى كتب بيكتب كده ارقام
تقريبية شوية بتقول 75% of aspirin is metabolized by the liver
25% منه بيترلع فى ال urine ← unchanged
يعنى تلات ارباعه ~~[illegible]~~ معتمد على ال liver

- بيحصل ايه بقى فى ال Liver ؟؟
ال aspirin لما يعدى كال liver معظمه بيحصله Conjugation
بيتحط عليه مادة اسمها Glucuronic acid و بيتحط عليه مادة موجهة
اسمها glycine وبيحول ال aspirin لمادة ملهاش قيمة اسمها
Salicyluric acid تنزل فى ال urin
- فى بالك بقى جزء بسيط أوى من ال aspirin فى ال liver بيحصله
oxidation مش Conjugation و يبدى مادة اسمها Gentisic acid
و يقال انها is an active metabolite يعنى ليها قدرة شوية انه يعالج
pain و fever و كده.
- افتكر بس دلوقت ال Gentisic acid ده عشان مقولك عليه كمان شوية
لأنه بيعمل عيب خطير اوى فى بعض الناس.
- يبقى أدى ال Main fate لل aspirin
قبل ما نوصل لل drug interaction الحاجة الجاية عايز نربط فى 2 drug interaction
- مرة واحد : بنزيح الأدوية التانية من على ال plasma proteins
وبنزيح دايما الأدوية المستضعفة الى هى ال warfarin أو ال
Oral anticoagulant وال Oral hypoglycemics
- ال drug interaction التانى : الدواء بيتكسر فى ال liver بال
hepatic microsomal enzymes يبقى لو اديت معاه inducer هيتكسر بسرعة
لو اديت معاه inhibitor مش هيتكسر
- طب تعالى بقى للجزء الى باقى لنا فى ال aspirin الى بينزل فى ال urine
unchanged ده مهم ليه بقى ؟! ده الى اقدر اتحكم فى كمية نزوله
فى ال urine ده الى اقدر أزوده أو أقلله
. اعملها ازاى ؟؟ أغير ال pH بتاع ال urine
- لو انا عندى تسمم بأسبرين وعايز ازود ال rate of renal excretion
اخلى ال urine ← alkaline بـ Sodium bicarbonate
- لو مثلا بقى محتاج عايز احتفظ بال Aspirin عايز اعلى ال level
بتاعه فى ال plasma اخلى ال urine ← more acidic
بحاجة مثلا زى ال vit C او ال Ammonium Chloride

- آخر حاجة مكتوبة عندك في الكتاب في ال Kinetics ، بسيبك من $T_{\frac{1}{2}}$ متحفظش أرقام ، بس آخر معلومة مكتوبة للأسف معتمدة على ال جيزال و دي يمكن اصعب حتة في الجيزال
- حاجة اسمها zero order kinetics و first order kinetics مش هنشرحها دلوقت طبعًا لانها هتضيع الحصة كلها.
- بس انا عايز اقولك ان في طريقتين للتخلص من الدوا في طريقة اسمها first order دي معناها انك انت بتكسر percent من الدوا كل وحدة زمن ثابتة نفترض انك بتكسر 10 % من الجرعة الموجودة في جسمك كل ساعة.
- ال zero order هنا معناها انك بتكسر amount او بيسموها number of moles بتكسر عدد جزيئات معينة كل ساعة.
- هي في الجرعات الصغيرة مش فارقة معانا أوي مش كده يعني لو قلتلك انا اديت جرعة 200 ml والدوا ده بيتكسر منه 10% يبقى بيتكسر منه كل ساعة قد ايه؟ يبقى بتكسر 10 ml و الدوا ال zero order اديت 100 ml بيتكسر منه في الساعة 10 ml يبقى في الجرعة الصغيرة مش بايت فرق هنا 10 و هنا 10
- تعالى بقى ادي جرعات كبيرة يعني إدي 1000 ml ، في الأولاني هيتكسر أد ايه ومن التاني أد ايه ؟؟
في الأولاني بتاع ال first order هيتكسر 10% يعني 100 ml لكن في التاني 10 ml ثابتة
- فتكر بس الفكرة في ال first order بتبقى proportion وفي ال zero بتبقى number او amount of drug
- طب هو ليه بيحصل حكاية ال zero order دي للدوا أو يحصله saturation او ميتكسرش غير الكمية معينة اللي هي مثلا 10 ml ؟!
لأن ال enzymes المسؤولة عن تكسيره are saturable
- يعني مثلا ده aspirin بيكسر ال enzyme ده يقدر يكسرلك 10 moles لو اديت 1 mole هيكسره ، اتنين هيكسرو ، تلاتة وهكذا لكن لما توصل لل 10 .

No
Date

- بعد كدة اللي بيحصل بقى لما اخد 20 mole عملية ال metabolism بتبطأ بقى عشان ما اكسر ال 10 المتشالين على ال enzyme وابدأ اكسر ال 10 اللي وراهم.
- بقى مين اللي احتمال يعمل تسمم اكتر ال first وال zero ؟؟؟
ال zero
- ال Aspirin مكتوب عليه ايه بقى؟؟
إنه في الجرعة الصغيرة follows first order kinetics
وفي الجرعة الكبيرة follows zero order kinetics
. ده يعرف يفسرها اللي ؟ عشان ميحصل saturation لل enzymes
لو اديت جرعة اقل من كفاءة ال enzyme كل ماادي هيكسر لكن لو وصلت ل saturation of the enzyme هنا انا انك هتضطر لما جزء من ال enzyme يفضى هيكسر
- كل الادوية Are first order ,
ماعدا ③ ال Aspirin وال phenytoin بتاع علاج الصرع وال arrhythmia ودول مش مهم بالنسبة لنا الى هو الكحول الناس اللي بتشرب خمرة دول الثلاث أدوية الى بيخضعو لقانون ال zero order،
بس بأخد جرعة !! large dose ماتاخد ال Aspirin كل مااذود ويزيد ال determination بتاعه لغاية مايوصل لحاجة زي platau كدة عشان هنا بيبقى حصل saturation .

GF